

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
 - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 - FADED TEXT
 - ILLEGIBLE TEXT
 - SKEWED/SLANTED IMAGES
 - COLORED PHOTOS
 - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS
-

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

AE

19  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 143 305
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 84112437.3

51 Int. Cl.: **A 61 K 47/00**, A 61 K 9/00,
A 61 K 31/44, A 61 K 31/415,
A 61 K 9/10

22 Anmeldetag: 16.10.84

30 Priorität: 28.10.83 DE 3339236

71 Anmelder: **BAYER AG, Konzernverwaltung RP**
Patentabteilung, D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk (DE)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 05.06.85
Patentblatt 85/23

84 Benannte Vertragsstaaten: **AT BE CH DE FR GB IT LI NL**
SE

72 Erfinder: **Serno, Peter, Dr., An der Ruthen 3,**
D 5000 Köln 80 (DE)

54 Arzneimittelzubereitung.

57 Arzneimittelzubereitung zur intravenösen Injektion enthaltend Arzneiwirkstoff, Fettphase, Emulgator und Wasser, wobei die Fettphase in Mengen bis zu 30 Gew.-%, der Emulgator in Mengen von 0.1 bis 10 Gew.-% und Wasser ad 100% vorhanden ist und die Fettphase bis zu 50 Gew.-% eines schwerlöslichen Arzneiwirkstoffs enthält und aus

- a) Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren, oder
- b) Mischungen von Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren mit pflanzlichen oder tierischen Ölen mit einem Anteil der Ester vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren von mindestens 10 Gew.-%, oder
- c) Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren, pflanzlichen oder tierischen Ölen oder deren Mischungen in Kombination mit 0,3 bis 200 Gew.-% Benzylalkohol bezogen auf den Fett- bzw. Ölgehalt

besteht, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

EP 0 143 305 A1

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

5090 Leverkusen, Bayerwerk

Konzernverwaltung RP
Patentabteilung

E/by-c

Arzneimittelzubereitung

Die Erfindung betrifft eine Arzneimittelzubereitung zur intravenösen Injektion, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

- 5 Arzneiwirkstoffe können bekanntlich nur in gelöster Form intravenös appliziert werden. Wirkstoffe, die nur eine geringe oder keine Wasserlöslichkeit besitzen, müssen durch lösungsvermittelnde Maßnahmen in Lösung gebracht werden.

- 10 Die bisher bekannt gewordenen Maßnahmen, wie der Zusatz organischer Lösungsmittel, erwiesen sich als nicht befriedigend, da als Folge dieser Zusätze ungünstige physiologische Nebenwirkungen wie Injektionsschmerz, Thrombophlebitis, histaminoide Reaktionen, Bronchospasmen oder kardiovaskulärer Kollaps auftreten können.

- 15 Gemäß der DE-AS 1 792 410 können diese Nachteile vermieden werden, wenn die schwerlöslichen Arzneistoffe

in Form einer Fettemulsion appliziert werden, welche aus einem pflanzlichen oder tierischen Öl, insbesondere Sojabohnenöl, bestehen, das unter Zusatz von Emulgatoren und Isotonisierungsmittel in Wasser dispergiert ist.

- 5 Dieses Verfahren setzt allerdings voraus, daß sich die schwerlöslichen Arzneistoffe in hinreichender Menge in pflanzlichen oder tierischen Ölen, insbesondere Sojabohnenöl, lösen, was in den meisten Fällen jedoch nicht gewährleistet ist.
- 10 Das geringe Lösungsvermögen für schwer wasserlösliche Arzneiwirkstoffe führt zur Anwendung an sich unerwünscht hoher Zusatzmengen. Bedingt durch diese hohen Zusatzmengen wird dem Körper unvermeidbar, bei vorgegebener Wirkstoffmenge, eine hohe Flüssigkeitsmenge
- 15 zugeführt. Bedingt durch den mit der Applikation verbundenen hohen Fettgehalt erfolgt ebenfalls eine unerwünscht hohe calorische Energiezufuhr.

Es wurde nun gefunden, daß eine erhebliche Steigerung der Löslichkeit schwer wasserlöslicher Arzneiwirkstoffe

- 20 in Fettemulsionen durch folgende Maßnahmen erreicht werden kann:

- (1) Verwendung von Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren als Bestandteile der Fettphase der Emulsion, oder

- (2) Zusatz von Benzylalkohol zur Fetteulsion oder
- (3) Kombinierte Verwendung von Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren und Benzylalkohol.

Die Erfindung betrifft somit eine Arzneimittelzubereitung zur intravenösen Injektion enthaltend Arzneiwirkstoff, Fettphase, Emulgator und Wasser, wobei die Fettphase in Mengen bis zu 30 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 20 Gew.-%, der Emulgator in Mengen von 0,1 bis 10 Gew.-% und Wasser ad 100 % vorhanden ist und die Fettphase bis zu 50 Gew.-% eines schwerlöslichen Arzneiwirkstoffs enthält und aus

- a) Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren, oder
- b) Mischungen von Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren mit pflanzlichen oder tierischen Ölen mit einem Anteil der Ester vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren von mindestens 10 Gew.-%, bevorzugt mindestens 30 Gew.-%, oder
- c) Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren, pflanzlichen oder tierischen Ölen oder deren Mischungen in Kombination mit 0,3 bis 200 Gew.-% Benzylalkohol bezogen auf den Fett- bzw. Ölgehalt

besteht.

Die Wasserphase kann neben Wasser für Injektionszwecke bis zu 10 Gew.-% übliche Isotonisierungsmittel wie Glycerin oder Xylit enthalten.

- 5 Als Emulgatoren kommen die physiologisch verträglichen Emulgatoren in Betracht, wie Phospholipide, Polyoxy-ethylen-polyoxypropylen-Mischpolymerisate, Polyethylenglykolsorbitanfettsäureester, Polyethylenglykolfettsäureester, Cholesterin, Cholesterinester sowie Natriumsalze von Fettsäuren.
- 10 Als Ester vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren seien genannt:
Mono-, Di- oder Polyester einwertiger oder mehrwertiger, bevorzugt 1 bis 3-wertiger, gesättigter C_1-C_{18} , bevorzugt C_2-C_6 , aliphatischer Alkohole wie z.B. Methanol,
- 15 Ethanol, Ethandiol, Propanol, Propandiol, Propantriol, Butanol, Butan-(di-, tri-, tetra-)ol, Pentanol, Pentan-(di-, tri-, penta-)ol, Hexanol, Hexan-(di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-)ol, Oktanol, Dekanol, Dodekanol, Tetradekanol, Hexadekanol, und Oktadekanol.
- 20 Bevorzugt seien Glycerin und 1,2-Propylenglykol genannt.
- 25 Als Säurekomponente der Ester dienen (bezogen auf die Gesamtanzahl der Säuren) 55 bis 100 Gew.-% ein- oder zweiwertige, gesättigte oder ungesättigter C_6-C_{12} , bevorzugt C_8-C_{10} Fettsäuren (= mittelkettige Fettsäuren) und 0 bis 45 Gew.-% ein-, zwei- oder mehrwertiger, gesättigte oder ungesättigte C_1-C_5 oder $C_{13}-C_{22}$ Carbonsäuren.

Derartige mittelkettige Fettsäuren sind beispielsweise:

5 Hexansäure, Hexensäure, Hexadiensäure, Octansäure, Octensäure, Octa(di-, tri-)ensäure, Dekansäure, Dekensäure, Deka(di-, tri-, tetr-)ensäure, Dodekan- säure, Dodekensäure, Dodeka(di-, tri-, tetr-, pent-)en- säure sowie alle analogen Disäuren.

Derartige Carbonsäuren sind beispielsweise:

10 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearin- säure, Arachidinsäure, Behensäure, Butensäure, Hexadecen- säure, Ölsäure, Docosensäure, Linolsäure, Linolen- säure, Arachidonsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Suberinsäure, Butendisäure, Glykolsäure, 15 Milchsäure, Ricinolsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure.

Als pflanzliche oder tierische Öle seien beispiels- weise Sojabohnenöl, Saffloröl und/oder Baumwollsaat- öl genannt.

20 Als schwer wasserlösliche Arzneiwirkstoffe seien bei- spielsweise aufgeführt:

Corticoide wie Cortisonacetat, Hydrocortison, Dexamethason, Triamcinolonacetonid

Benzodiazepine wie Diazepam, Flunitrazepam,

Antiepileptika wie Diphenylhydantoin, Clonazepam,

Chemotherapeutika wie Nitrofurantoin, Sulfamethoxazol,
Trimethoprim

5 Antimykotika wie Griseofulvin, Amphotericin B

Herzglykoside wie Digoxin, Deslanosid

Mutterkornalkaloide wie Dihydroergotaminmesilat,
Ergotamintartrat

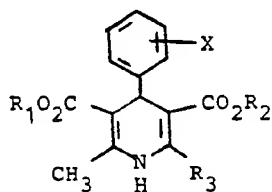
Zytostatika wie Melphalan

10 Barbiturate wie Pentobarbital-Natrium

sowie fettlösliche Vitamine wie Vitamin A, B₂, B₆, B₁₂,
E oder K₁.

Von ganz besonderer Bedeutung sind die Dihydropyridin-
verbindungen, insbesondere die mit folgender allge-

15 meiner Formel



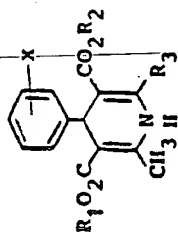
(I)

in der

- 5
- R_1 C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3 -Alkoxy,
- R_2 C_1-C_{10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch C_1-C_3 -Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-benzyl-amino,
- R_3 C_1-C_4 -Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und
- X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2, 3 Ringglied bestehend aus $=N-O-N=$,

bedeuten.

- 10 Ganz besonders in Betracht kommen die Verbindungen der folgenden Tabelle:
-



Tabelle

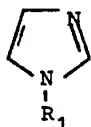
Nr.	X	R ¹	R ²	R ³	Generic
1	2-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Nifedipin
2	3-NO ₂	nPrOCH ₂ CH ₂	nPrOCH ₂ CH ₂	CH ₃	Niludipin
3	3-NO ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	Nitrendipin
4	2-NO ₂	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	CH ₃	Nisoldipin
5	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	CH ₃	Nimodipin
6	3-NO ₂	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁ (n)	CH ₃	
7	2-Cl	CH ₃	CH ₂ -CF ₃	CH ₃	
8	2-Cl	C ₂ H ₅	CH ₂ -CF ₃	CH ₃	
9	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	n-PrO-CH ₂ CH ₂	CH ₃	Nicardipin
10	3-NO ₂	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂	CH ₃	Felodipin
11	2,3-Cl ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	
12	2,3=N-O-N=	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	
13	2,3=N-O-N=	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
14	3-NO ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₂ OH	
15	3-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CN	

n-Pr = n-Propyl

Insbesondere seien genannt: Nifedipin, Nimodipin, Nitrendipin und Nisoldipin.

Ebenfalls von Bedeutung sind Imidazol-Derivate der Formel

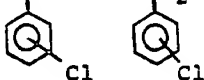
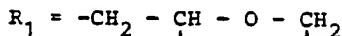
5



wobei

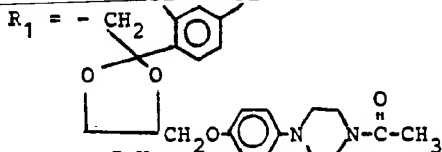
R₁ gegebenenfalls Chlor-, Hydroxy- oder Arylalkoxy- substituierte Arylalkylketten bedeutet.

10 Ganz besonders in Betracht kommen Verbindungen mit folgender Substituierung:

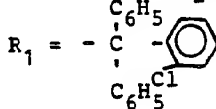


oder 2 x Cl oder 2 x Cl

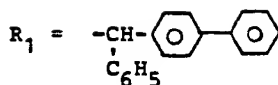
wie Miconazole
Econazole
Isoconazole



Ketoconazole



Clotrimazole



Bifonazole

- 5 Außerdem Muzolimine und Propanidid.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung erfolgt zweckmäßigerweise in einem Zweistufenverfahren, wobei zunächst eine Voremulgierung erfolgt, an die ein Homogenierungsverfahren sich anschließt.

- 10 Die Voremulsion wird hergestellt, indem man die lipophilen Bestandteile wie die Ester vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren, die pflanzlichen oder tierischen Öle, den Arzneiwirkstoff, sowie gegebenenfalls Benzylalkohol in den entsprechenden Mengenverhältnissen bei
- 15 Temperaturen bis zu 75°C bis zum Entstehen einer homogenen Lösung oder Dispersion intensiv vermischt, und anschließend diese Mischung mit Wasser, welches gegebenenfalls das Isotonierungsmittel enthält, intensiv vermischt und

- gegebenenfalls in einer Wirbelkammer vorzerkleinert, wobei der Emulgator entweder der liphophilen Phase oder der Wasserphase oder in entsprechenden Teilmengen bei-
den Phasen zugeführt wird. Der pH der Voremulsion wird auf
5 einen physiologischen und zur Emulgierung optimalen Wert, beispielsweise 7,6 eingestellt.

Diese Voremulsion wird anschließend homogenisiert, bis eine Emulsion mit einem durchschnittlichen Durchmesser der Fetttropfchen von weniger als 2 μm , insbesondere weniger als 1 μm entsteht.

- 10 Die Homogenisierung kann beispielsweise durch Hochdruck-homogenisatoren bei Drucken bis zu 1000 bar, vorzugsweise 400 bar oder durch Ultraschallgerät erfolgen.

- Wie bereits geschildert, besteht der Vorteil der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung gegenüber her-
kömmlichen intravenösen Formulierungen schwer wasser-
löslicher Arzneistoffe unter anderem darin, daß weniger
15 Fettmengen zur Lösung des schwer wasserlöslichen Arznei-wirkstoffes erforderlich sind. Bedingt durch die ge-ringeren Fettmengen kann das Applikationsvolumen soweit
20 erniedrigt werden, daß eine Arzneimitteltherapie an Menschen ermöglicht wird. Zahlreiche Nachteile einer zu hohen intravenösen Fettzufuhr, wie Hyperalimentation, Anämie, Beeinflussung des Blutgerinnungssystems und Be-einträchtigung von Leberfunktionen können vermieden werden.

- 25 Wie aus der nachstehenden Tabelle 1 hervorgeht, weisen die beispielhaft untersuchten Arzneiwirkstoffe in den Emulsionen einiger beispielhaft ausgesuchter Emulsionen

von Estergemischen verschiedener mittelkettiger Fettsäuren um das doppelte bis über vierzigfach höhere Löslichkeiten auf als in Sojabohnenölemulsionen.

Tabelle 1

Vergleich der Löslichkeiten schwer wasserlöslicher Arzneistoffe in Emulsionen von Sojaöl und verschiedenen Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren
(Fettgehalt der Emulsionen 20 Gew.-%, Werte bei Raumtemperatur)

Fettphase der Emulsion	Arzneistofflöslichkeit in der Emulsion % (G/G)				
	Nife- dipin	Nimo- dipin	Nitren- dipin	Nisol- dipin	Muzo- limine
Estergemisch A vorw. mittel- kettiger Fett- säuren	0,08 %	0,16 %	0,08 %	0,14 %	0,06 %
					unbegrenzt mischbar
Estergemisch B vorw. mittel- kettiger Fett- säuren	0,10 %	0,26 %	0,12 %	0,18 %	0,06 %
					unbegrenzt mischbar
Estergemisch C vorw. mittel- kettiger Fett- säuren	0,10 %	0,50 %	0,14 %	0,20 %	0,32 %
					unbegrenzt mischbar
Estergemisch D	0,04 %	0,08 %	0,05 %	0,08 %	0,02 %
Sojabohnenöl	0,02 %	0,04 %	0,03 %	0,04 %	0,01 %
					2,80 %

- Estergemisch A: Glycerintriestern der Caprylsäure (70 %) und Caprinsäure (30 %)
- 5 Estergemisch B: Propylenglykoldiester der Caprylsäure (75 %) und Caprinsäure (25 %)
- Estergemisch C: 75 % Glycerintriestern der Caprylsäure (70 %) und Caprinsäure (30 %)
12,5 % Glycerindiester der Caprylsäure (60 %) und Caprinsäure (40 %)
10 12,5 % Glycerinmonoester der Caprylsäure (60 %) und Caprinsäure (40 %)
- Estergemisch D: 50 % Sojabohnenöl und 50 % Glycerintriestern der Caprylsäure (70 %) und
15 Caprinsäure (30 %).

- Die durch die weitere Verwendung von Benzylalkohol erzielbare Verbesserung der Arzneiwirkstofflöslichkeit in Emulsionen von Sojabohnenöl und/oder Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren geht aus Tabelle 2 hervor.
- 20 Wie den angeführten Daten zu entnehmen ist, führt bereits eine Konzentration von 5 Gew.-% Benzylalkohol in parenteralen Fetteulsionen zu einer Erhöhung der Arzneistofflöslichkeit um den Faktor 2,8 bis 4,5.

Tabelle 2

Steigerung der Löslichkeit eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffes in parenteralen Fettemulsionen durch Zusatz von Benzylalkohol (Werte bei Raumtemperatur, Fettgehalt der Emulsion 20 %)

5

Benzylalkoholgehalt der Emulsion (% G/G)	Löslichkeit von Nimodipin in Emul- sion aus Estern vor- wiegend mittel- kettiger Fettsäuren*	Löslichkeit von Nimodipin in Sojabohnenöl- emulsion
0 %	0,16 %	0,04 %
2 %	0,22 %	0,08 %
4 %	0,36 %	0,16 %
5 %	0,46 %	0,18 %

* verwendet wurden Triglyceride mittelkettiger Fettsäuren mit einem Anteil von 70 % Caprylsäure und 30 % Caprinsäure.

- 10 Weitere Vorteile einer Verwendung von Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren und/oder Benzylalkohol bestehen darin, daß nach Homogenisierung kleinere Tröpfchendurchmesser und somit eine verbesserte Emulsionsstabilität erzielt werden. Bei Verwendung von Estern vorwiegend gesättigter mittelkettiger Fettsäuren tritt außerdem eine
- 15 Verbesserung der Stabilität gegenüber Fettoxidation ein.

Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen sei anhand folgender Beispiele erläutert:

Beispiel 1

24,000 g gereinigte Eigelbphosphatide werden in einer Mischung aus 50,000 g gereinigtem Sojabohnenöl für Injektionszwecke und 50,000 g Glycerintriester mittelkettiger
5 Fettsäuren der Fettsäurezusammensetzung aus 60 Gew.-% Caprylsäure, 40 Gew.-% Caprinsäure bei 60 bis 70°C homogen dispergiert. Dieser Mischung wird unter Lichtschutz 0,100 g Nifedipin zugesetzt. Nach Einrühren von 7,500 g Glycerin und 292,500 g Wasser für Injektionszwecke entsteht eine
10 Voremulsion, welche nach Einstellen des pH auf 8,2 unter Verwendung eines handelsüblichen Hochdruckhomogenisators bei 400 bar in 5 Durchgängen homogenisiert wird. Die entstehende Feinstemulsion wird bei 20°C auf ein Volumen von 1 Liter mit Wasserphase bestehend aus 975,000 g Wasser für Injektionszwecke und 25,000 g
15 Glycerin aufgefüllt, filtriert und in lichtgeschützte Injektionsflaschen zu 50 ml unter Stickstoffbegasung abgefüllt.

Beispiel 2

6,000 g gereinigte Sojabohnenphosphatide werden in einer
20 Mischung aus 50,000 g gereinigtem Sojabohnenöl für Injektionszwecke und 50,000 g Benzylalkohol bei 50°C gelöst. In dieser Lösung wird unter Lichtschutz 0,100 g Nisoldipine aufgelöst. Nach Einrühren von 150,000 g Wasser für Injektionszwecke entsteht eine Voremulsion, welche nach Einstellen des
25 pH auf 7,6 die wie im Beispiel 1 beschrieben homogenisiert wird. Nach Auffüllen mit Wasser für Injektionszwecke auf 1 Liter bei 20°C wird in lichtgeschützte Ampullen zu 2 ml unter Lichtschutz und Stickstoffbegasung abgefüllt.

Beispiel 3

15,000 g gereinigte Sojabohnenphosphatide werden in einer Mischung aus 200 g Glycerintriestern der Caprylsäure (50 Gew.-%), Caprinsäure (34 Gew.-%) und Bernsteinsäure (16 Gew.-%) und 10,000 g Benzylalkohol bei 50°C gelöst. In dieser Lösung wird unter Lichtschutz 0,500 g Nitrendipin aufgelöst. Nach Einrühren von 12,000 g Glycerin und 588,000 g Wasser entsteht eine Voremulsion, die wie im Beispiel 1 beschreiben homogenisiert wird. Nach Auffüllen mit Wasserphase bestehend aus 980 g Wasser für Injektionszwecke und 20 g Glycerin auf 1 Liter bei 20°C wird in lichtgeschützte Ampullen zu 10 ml unter Lichtschutz und Stickstoffbegasung abgefüllt.

Beispiel 4

2,000 g Muzolimine werden in einer Mischung aus 150,000 g Glycerintriestern der Caprylsäure (70 Gew.-%) und Caprinsäure (30 Gew.-%), 25,000 g Glycerindiestern der Caprylsäure (60 Gew.-%) und Caprinsäure (40 Gew.-%) und 25,000 g Glycerinmonoester der Caprylsäure (60 Gew.-%) und Caprinsäure (40 Gew.-%) gelöst. Diese Lösung wird in 600,00 g Wasserphase bestehend aus 16,000 g Pluronic^R F 68 und 584,000 g Wasser für Injektionszwecke bei 50°C eingerührt. Nach Homogenisieren wie in Beispiel 1 beschrieben wird bei 20°C auf 1 Liter mit Wasser für Injektionszwecke aufgefüllt und in Ampullen zu 10 ml unter Stickstoffbegasung abgefüllt.

Beispiel 5

7,2000 g gereinigte Eigelbphosphatide werden in 60,000 g Glycerintriestern der Caprylsäure (50 Gew.-%), der Caprinsäure (40 Gew.-%), der Linolsäure (5 Gew.-%) sowie Capron- und Laurinsäure (zusammen 5 Gew.-%) bei 60-70°C homogenisiert. Dieser Mischung wird unter Lichtschutz 0,400 g Nimodipin zugesetzt. Nach Eindispersieren von 5,500 g Glycerin und 175,500 g Wasser für Injektionszwecke in einer hochtourigen Wirbelkammer entsteht eine Voremulsion, die wie in Beispiel 1 beschrieben homogenisiert wird. Nach Auffüllen mit Wasserphase bestehend aus 975,000 g Wasser für Injektionszwecke und 25,000 g Glycerin auf 1 Liter bei 20°C wird in lichtgeschützte Injektionsflaschen zu 50 ml unter Lichtschutz und Stickstoffbegasung abgefüllt.

Beispiel 6

15,000 g gereinigte Sojabohnenphosphatide werden in einer Mischung aus 200,000 g Propylenglykoldiester der Caprylsäure (75 Gew.-%) und der Caprinsäure (25 Gew.-%) und 15,000 g Benzylalkohol bei 50°C gelöst. In dieser Lösung wird 2,000 g Ketoconazole aufgelöst. Nach Einrühren von 14,000 g Glycerin und 586,000 g Wasser für Injektionszwecke entsteht eine Voremulsion, die wie in Beispiel 1 beschrieben homogenisiert wird. Nach Auffüllen mit Wasser für Injektionszwecke auf 1 Liter bei 20°C wird in Ampullen zu 10 ml unter Stickstoffbegasung abgefüllt.

Beispiel 7

7,500 g gereinigte Sojabohnenphosphatide werden in
100,000 g Glycerintriestern der Caprylsäure (60 Gew.-%)
und der Caprinsäure (40 Gew.-%) bei 60-70°C gelöst. In
5 dieser Lösung wird 50,000 g Propanidid aufgelöst. Nach
Einrühren von 15,000 g Xylit und 285,000 g Wasser für
Injektionszwecke entsteht eine Voremulsion, die wie in
Beispiel 1 beschrieben homogenisiert wird. Nach Auffüllen
mit Wasserphase bestehend aus 950,000 g Wasser und
10 50,000 g Xylit auf 1 Liter bei 20°C wird unter Stick-
stoffbegasung in Ampullen zu 10 ml abgefüllt.

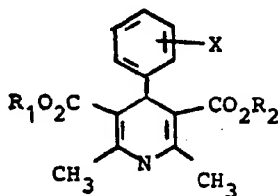
Patentansprüche

1. Arzneimittelzubereitung zur intravenösen Injektion
enthaltend Arzneiwirkstoff, Fettphase, Emulgator und
Wasser, wobei die Fettphase in Mengen bis zu 30 Gew.-%,
5 der Emulgator in Mengen von 0,1 bis 10 Gew.-% und
Wasser ad 100 % vorhanden ist und die Fettphase bis
zu 50 Gew.-% eines schwerlöslichen Arzneiwirkstoffs
enthält und aus
- a) Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren,
10 oder
- b) Mischungen von Estern vorwiegend mittelkettiger
Fettsäuren mit pflanzlichen oder tierischen Ölen
mit einem Anteil der Ester vorwiegend mittel-
15 kettiger Fettsäuren von mindestens 10 Gew.-%,
oder
- c) Estern vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren,
pflanzlichen oder tierischen Ölen oder deren
Mischungen in Kombination mit 0,3 bis 200 Gew.-%
Benzylalkohol bezogen auf den Fett- bzw. Ölge-
20 halt
- besteht.
2. Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 1 enthaltend
die Fettphase in Mengen von 5 bis 20 Gew.-% und einen

Anteil der Ester vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren von mindestens 30 Gew.-%.

3. Arzneimittelzubereitung gemäß Ansprüchen 1 und 2
enthaltend als Ester vorwiegend mittelkettiger Fett-
säuren Mono-, Di- oder Polyester ein- oder mehr-
wertiger, gesättigter, aliphatischer C_1 - C_{18} Alkohol
mit 55 bis 100 Gew.-% ein- oder zweiwertiger, ge-
sättigter oder ungesättigter C_6 - C_{12} Fettsäuren und
0 bis 45 Gew.-% ein-, zwei-, oder mehrwertiger ge-
sättigter oder ungesättigter C_1 - C_5 oder C_{13} - C_{22}
Carbonsäuren.
4. Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 3 enthaltend
als Ester vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren solche
mit einer 1 bis 3 wertigen, aliphatischen C_2 - C_6
Alkoholkomponenten.
5. Arzneimittelzubereitung gemäß Anspruch 4 enthaltend
als Ester vorwiegend mittelkettiger Fettsäuren solche
mit Glycerin oder 1,2 Propylenglykol als Alkohol-
komponente.

- 5 6. Arzneimittelzubereitung gemäß Ansprüchen 1 bis 5
enthaltend als Arzneiwirkstoff Corticoide, Benzo-
diazepine, Antiepileptika, Chemotherapeutika, Herz-
glykoside, Mutterkornalkaloide, Zytostatika, Barbi-
turate, fettlösliche Vitamine, Dihydropyridinver-
bindungen, Imidazolderivate, Triazolderivate,
Muzolimine und/oder Propanidid.
- 10 7. Arzneimittelzubereitung gemäß Ansprüchen 1 bis 5
enthaltend als Arzneiwirkstoff eine Dihydropyridin-
verbindung der allgemeinen Formel



in der

- R_1 C_1-C_4 -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch
 C_1-C_3 -Alkoxy,
-
- 15 R_2 C_1-C_{10} -Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch
 C_1-C_3 -Alkoxy, Trifluormethyl, N-Methyl-N-
benzylamino,
- R_3 C_1-C_4 -Alkyl, Cyano, Hydroxymethyl und
- 20 X 2- bzw. 3-Nitro, 2,3-Dichlor, 2, 3 Ringglied
bestehend aus =N-O-N=,

bedeuten.

8. Arzneimittelzubereitung gemäß Ansprüchen 1 bis 5
enthaltend als Arzneiwirkstoff ein Imidazolderivat
der allgemeinen Formel



in der

R₁ gegebenenfalls durch Chlor, Hydroxy oder
Arylalkyloxygruppen substituierte Aryl-
alkylgruppen bedeuten.

- 15 9. Verfahren zur Herstellung der Arzneimittelzube-
reitungen gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man zunächst eine Voremulsion her-
stellt, an die sich ein Homogenisierungsverfahren
anschließt, wobei zur Herstellung der Voremulsion
die lipophilen Bestandteile wie die Ester vor-
wiegend mittelkettiger Fettsäuren, die pflanz-
lichen oder tierischen Öle, der Arzneiwirkstoff,
20 sowie gegebenenfalls Benzylalkohol bei Temperaturen
bis zu 75°C vermischt werden, anschließend diese

- 5 Mischung mit Wasser, welches gegebenenfalls Isotonierungsmittel enthält intensiv vermischt, wobei der Emulgator entweder der lipophilen Phase oder der Wasserphase oder in entsprechenden Teilmengen beiden Phasen zugeführt wird und anschließend, ggf. nach pH-Einstellung, die Voremulsion homogenisiert, bis eine Emulsion mit einem durchschnittlichen Fetttröpfchendurchmesser von kleiner als 1 μm entsteht.
- 10 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Homogenisierung durch Hochdruckhomogenisatoren bei Drücken bis zu 1000 bar oder durch Ultraschallgeräte erfolgt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0143305
Nummer der Anmeldung

EP 84 11 2437

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
D, X	DE-A-1 792 410 (APOTEKSVARUCENTRALEN VITRUM APOTEKAREAKTIEBOLAGET) * Seite 7, Absatz 2 - Seite 8, Absatz 1; Seiten 9,10; Ansprüche *	1-9	A 61 K 47/00 A 61 K 9/00 A 61 K 31/44 A 61 K 31/415 A 61 K 9/10
X	DE-A-1 467 929 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) * Seiten 1,2; Seite 5, Absatz 3; Ansprüche *	1-6	
X	DE-C- 592 881 (DR. CARL WEILL) * Insgesamt *	1-9	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 91, Nr. 20, 12. November 1979, Seite 350, Nr. 163057s, Columbus, Ohio, US; & JP - A - 79 55714 (OTA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04.05.1979 * Zusammenfassung *	1-7	
			RECHERCHIERTES SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
			A 61 K
X	DE-A-2 935 573 (LEPHARM-PHARMAZEUTISCHE ENTWICKLUNGS- UND VERTRIEBSGESELLSCHAFT GmbH) * Ansprüche; Seite 3, Absatz 3; Seite 5, Absätze 4-6 *	1-6	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchedoz DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 08-02-1985	
		Berater BERTE M. J.	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument</p>			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0143305
Nummer der Anmeldung

EP 84 11 2437

Seite 2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
A	EP-A-0 004 650 (BAYER) * Seite 6, Absatz 3; Seite 7, Zeilen 1-15; Ansprüche *	1,6,7	
A	EP-A-0 058 887 (BAYER) * Ansprüche *	1,6,8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchepost DEN HAAG		Abschlußdatum des Recherche 08-02-1985	Brüfer BERTE M.J.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : mündliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			